



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년06월02일

(11) 등록번호 10-2260478

(24) 등록일자 2021년05월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/64 (2017.01) A61K 38/44 (2006.01)

A61K 38/50 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01) A61K 47/36 (2017.01)

A61K 47/42 (2017.01) A61P 19/06 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/64 (2017.08)

A61K 38/44 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0101415

(22) 출원일자 2019년08월19일

심사청구일자 2019년08월19일

(65) 공개번호 10-2021-0021882

(43) 공개일자 2021년03월02일

(56) 선행기술조사문헌

KR102125169 B1

KR1020180120753 A

W02018169811 A1

US20070274977 A1

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

변재철

서울특별시 서초구 잠원로 46-38, 101동 301호(잠원동, 브라운스톤잠원)

(74) 대리인

김권석

전체 청구항 수 : 총 20 항

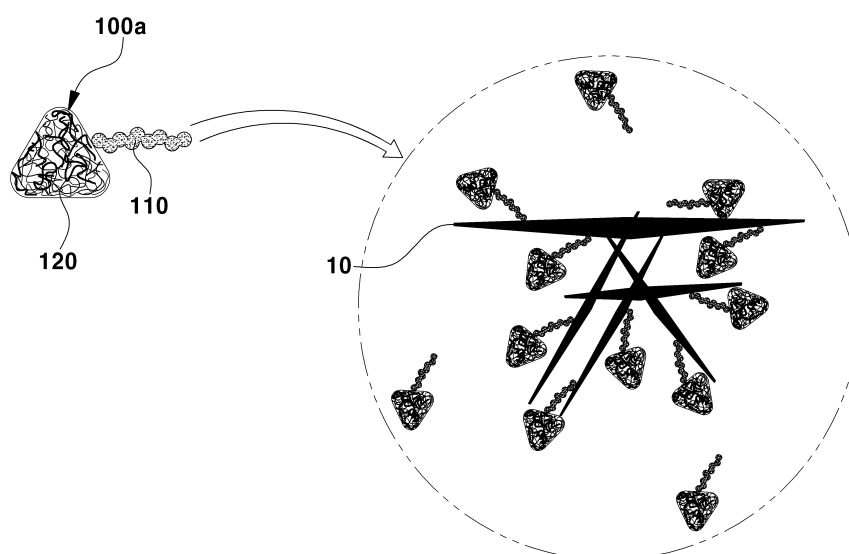
심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 일나트륨 요소화물 결정 용해용 조성물

(57) 요약

본 발명은 일나트륨 요소화물(monosodium urate)(MSU) 결정 용해용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, monosodium urate(MSU) 결정들과 특이적으로 결합하는 적어도 하나 이상의 펩타이드를 포함하는 프로브 및 상기 프로브에 결합되고, 상기 프로브에 결합된 타겟 MSU 결정 또는 주변 관절액의 요소와 반응하여 상기 타겟 MSU 결정을 용해하는 제 1 효소를 포함하는 MSU 결정 용해용 조성물이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 38/50 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/34 (2013.01)

A61K 47/36 (2013.01)

A61K 47/42 (2013.01)

A61P 19/06 (2018.01)

C07K 7/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

monosodium urate(MSU) 결정들과 특이적으로 결합하는 서열번호 1 내지 서열번호 5 중 어느 하나의 서열을 갖는 펩타이드를 포함하는 프로브; 및

상기 프로브에 결합되고, 상기 프로브에 결합된 타겟 MSU 결정 또는 상기 타겟 MSU 결정을 포함하는 주변 관절액의 요소(urea)와 반응하여 상기 타겟 MSU 결정을 용해하는 제 1 효소를 포함하고, 상기 제 1 효소는 유리카제(uricase), 라스부리카제(rasburicase) 및 유리에이즈(urease) 중 어느 하나인, MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 효소는 상기 주변 관절액 내에 암모늄 이온을 생성하여 상기 주변 관절액의 pH를 상승시켜, 상기 타겟 MSU 결정을 용해시켜 제거하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 효소는 상기 프로브에 결합된 타겟 MSU 결정 또는 주변 관절액의 요소를 산화시켜, 상기 타겟 MSU 결정을 분해시켜 제거하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 유리에이즈(urease)는 인체 내에서 면역 거부 반응을 일으키지 않고 인체 유래 물질로부터 선택되는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 MSU 결정 용해용 조성물은,

상기 프로브에 소정의 자유도를 제공하기 위해 상기 프로브와 상기 제 1 효소 사이에 결합되는 링커를 더 포함하고,

상기 링커는 사슬 구조를 갖고, 상기 사슬 구조는 적어도 일부에 탄소 사슬을 포함하고 다른 일부에 아미노산, 핵산 또는 당사슬을 포함하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 MSU 결정 용해용 조성물은 상기 타겟 MSU 결정 상에 흡착된 점유 단백질을 제거하는 제 2 효소를 더 포함하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 효소와 상기 프로브가 결합되어 형성된 단위 조성물의 군집체를 담지하고, 생체 내에서 소정 기간 동안 제한적으로 유지되는 생분해성 지지체를 더 포함하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 MSU 결정 용해용 조성물은 상기 타겟 MSU 결정 상에 흡착된 점유 단백질을 제거하는 제 2 효소를 더 포함하며,

상기 생분해성 지지체는 상기 제 2 효소를 수용하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 11

지지체;

상기 지지체의 일 부분에 결합되어 고정되고, monosodium urate(MSU) 결정들과 특이적으로 결합하는 서열번호 1 내지 서열번호 5 중 어느 하나의 서열을 갖는 펩타이드를 포함하는 프로브; 및

상기 지지체의 다른 부분에 결합되어 고정되고, 상기 프로브에 결합된 타겟 MSU 결정 또는 상기 타겟 MSU 결정을 포함하는 주변 관절액의 요소(urea)와 반응하여 상기 타겟 MSU 결정을 용해하는 제 1 효소를 포함하고, 상기 제 1 효소는 유리카제(uricase), 라스부리카제(rasburicase), 및 유리에이즈(urease) 중 어느 하나인, MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 MSU 결정 용해용 조성물은,

상기 프로브에 소정의 자유도를 제공하기 위해 상기 지지체와 상기 프로브 사이에 결합되는 링커를 더 포함하고,

상기 링커는 사슬 구조를 갖고, 상기 사슬 구조는 적어도 일부에 탄소 사슬을 포함하고 다른 일부에 아미노산, 핵산 또는 당사슬을 포함하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 지지체는 상기 프로브 또는 상기 제 1 효소의 구조적 변이를 억제하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 14

제 11 항에 있어서,

상기 제 1 효소는 상기 주변 관절액 내에 암모늄 이온을 생성하여 상기 주변 관절액의 pH를 상승시켜, 상기 타겟 MSU 결정을 용해시켜 제거하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 15

제 11 항에 있어서,

상기 제 1 효소는 상기 프로브에 결합된 타겟 MSU 결정 또는 주변 관절액의 요소를 산화시켜, 상기 타겟 MSU 결정을 분해시켜 제거하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 16

제 11 항에 있어서,

상기 제 1 효소는 유리카제(uricase), 라스부리카제(rasburicase) 또는 유리에이즈(urease) 중 적어도 하나 이상을 포함하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 17

제 11 항에 있어서,

상기 지지체는 속이 팽창 입자형 구조체, 다공성 구조체, 사슬형 구조체, 망상 구조체, 판형 구조체, 선형 구조체 또는 이의 조합인 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 18

제 11 항에 있어서,

상기 지지체는 생체적합성 무기물, 콜라겐, 히알루론산, 키토산, 젤라틴, 다당류, 폴리젓산(poly-lactic acid; PLA), 또는 폴리글리콜라이드(polyglycolide; PGA) 중 어느 하나 이상을 포함하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 19

제 11 항에 있어서,

상기 MSU 결정 용해용 조성물은,

상기 지지체의 생분해 속도를 증가시키는 분해 촉진제 또는 상기 지지체의 생분해 속도를 감소시키는 분해 지연제를 더 포함하고,

상기 분해 촉진제는 친수성 화합물이고, 상기 분해 지연제는 소수성 화합물인 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 20

제 11 항에 있어서,

상기 지지체는 발색 물질, 발광 물질, 형광 물질 또는 이들의 조합을 포함하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 21

제 11 항에 있어서,

상기 MSU 결정 용해용 조성물은,

상기 타겟 MSU 결정 상에 흡착된 점유 단백질을 제거하는 제 2 효소를 더 포함하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 22

제 11 항에 있어서,

상기 MSU 결정 용해용 조성물은,

상기 타겟 MSU 결정이 포함된 관절액 내의 단백질을 분해하는 제 3 효소를 더 포함하는 MSU 결정 용해용 조성물.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 바이오 조성물에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는, 일나트륨 요소화물 결정 용해용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 통풍의 발명 원인은 관절 내에 생성된 침상 결정에 생체의 면역 반응에 의한 염증이 유발되는 것이다. 상기 염증에 의하여 관절이 존재하는 부위의 통증이 발생한다. 상기 침상 결정은 일나트륨 요소화물(monosodium urate; MSU) 결정이고, 상기 MSU 결정은 신체의 퓨린 대사(purine nucleotide)의 생성물인 요소가 과다하게 생성되거나 체외로 적절하게 배설되지 못하여 과포화되고, 상기 과포화에 따라 상기 요소가 결정화되어 생성된다.

[0003] 상기 monosodium urate (MSU) 결정에 대하여 면역계가 면역 반응을 일으키는 경우 급성 통풍 발작 또는 이로 인한 합병증이 유발될 수 있어 적합한 치료가 중요하다. 또한, 전 세계적으로 통풍 환자 수가 급증하고 있어 특히 미국에서는 류마티스 관절염보다 높은 발병률을 보이고 있다.

[0004] 종래의 통풍 치료는, 혈중 요소 농도를 측정하여 7.0 mL/dL 초과 시, 생활 습관 개선에 의하여 상기 혈중 요소 농도를 낮추는 방법, 상기 MSU 결정이 관절을 침범하여 급성 발작이 시작된 경우에는 관절 주사용 진통제를 투여하는 방법 또는 항염증제를 투여하는 방법이 사용되고 있다. 그러나, 생활 습관 개선은 오랜 시간이 소요되고, 극적인 효과를 기대하기 어려워 급성 통풍 치료는 불가능하고, 상기 진통제 또는 상기 항염증제를 투여하는 방법은 통풍 치료의 근본적인 해결책이 될 수 없다.

[0005] 따라서, 통풍 발작을 진정시키는 효과를 갖고, 통풍 발생의 원인을 근본적으로 제거할 수 있는 치료가 요구된다. 이를 위해서는, 상기 MSU 결정을 직접적으로 제거하여 상기 통풍 발작의 원인을 해결하는 것이 바람직하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 통풍 발작의 근본적인 원인이 되는 MSU 결정을 제거하여 진통제 또는 항염증제와 같이 일시적인 해결책이 아닌 근본적인 해결책이 될 수 있는 통풍 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 전술한 이점을 가지면서도, 생체 내에 제공되더라도 면역 거부 반응 또는 염증 반응으로 인한 부작용이 없고, 지속적으로 투여 가능한 통풍 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명이 해결하고자 하는 또 다른 과제는 전술한 이점을 가지고, 용이하게 사용 가능하여 접근성이 높고, 상용화 가능한 통풍 치료용 키트를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기의 과제를 해결하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물은, monosodium urate(MSU) 결정들과 특이적으로 결합하는 적어도 하나 이상의 펩타이드를 포함하는 프로브 및 상기 프로브에 결합되고, 상기 프로브에 결합된 타겟 MSU 결정 또는 주변 관절액의 요소와 반응하여 상기 타겟 MSU 결정을 제거하는 제 1 효소를 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 상기 펩타이드는 서열번호 1 내지 서열번호 5의 서열을 갖는 펩타이드 중 적어도 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0010] 일 실시예에서, 상기 제 1 효소는 상기 주변 관절액 내에 암모늄 이온을 생성하여 상기 주변 관절액의 pH를 상승시켜, 상기 타겟 MSU 결정을 용해시켜 제거할 수 있고, 다른 실시예에서, 상기 제 1 효소는 상기 프로브에 결합된 타겟 MSU 결정 또는 주변 관절액의 요소를 산화시켜, 상기 타겟 MSU 결정을 분해시켜 제거할 수 있으며, 또 다른 실시예에서, 상기 제 1 효소는 유리카제(uricase), 라스부리카제(rasburicase) 또는 유리에이즈(urease) 중 적어도 하나 이상을 포함할 수 있고, 선택적으로, 상기 제 1 효소는 인체 내에서 면역 거부 반응을 일으키지 않도록 인체 유래 물질로부터 선택될 수 있다.

[0011] 일 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물은, 상기 프로브에 소정의 자유도를 제공하기 위해 상기 프로브와 상기 제 1 효소 사이에 결합되는 링커를 더 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 상기 통풍 치료용 약학적 조성

물은 상기 타겟 MSU 결정 상에 흡착된 점유 단백질을 제거하는 제 2 효소를 더 포함할 수 있다.

[0012] 일 실시예에서, 상기 제 1 효소와 상기 프로브가 결합되어 형성된 단위 조성물의 군집체를 담지하고, 생체 내에서 소정 기간 동안 제한적으로 유지되는 생분해성 지지체를 더 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 상기 통풍 치료용 약학적 조성물은 상기 타겟 MSU 결정 상에 흡착된 점유 단백질을 제거하는 제 2 효소를 더 포함하며, 상기 생분해성 지지체는 상기 제 2 효소를 수용할 수 있다.

[0013] 상기의 과제를 해결하기 위한 본 발명의 다른 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물은, 지지체, 상기 지지체의 일 부분에 결합되어 고정되고, monosodium urate(MSU) 결정들과 특이적으로 결합하는 적어도 하나 이상의 펩타이드를 포함하는 프로브 및 상기 지지체의 다른 부분에 결합되어 고정되고, 상기 프로브에 결합된 타겟 MSU 결정 또는 주변 관절액의 요소와 반응하여 상기 타겟 MSU 결정을 제거하는 제 1 효소를 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 상기 프로브에 소정의 자유도를 제공하기 위해 상기 지지체와 상기 프로브 사이에 결합되는 링커를 더 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 지지체는 상기 프로브 또는 상기 제 1 효소의 구조적 변이를 억제할 수 있다.

[0014] 일 실시예에서, 상기 제 1 효소는 상기 주변 관절액 내에 암모늄 이온을 생성하여 상기 주변 관절액의 pH를 상승시켜, 상기 타겟 MSU 결정을 용해시켜 제거할 수 있고, 다른 실시예에서, 상기 제 1 효소는 상기 프로브에 결합된 타겟 MSU 결정 또는 주변 관절액의 요소를 산화시켜, 상기 타겟 MSU 결정을 분해시켜 제거할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 제 1 효소는 유리카제(uricase), 라스부리카제(rasburicase) 또는 유리에이즈(urease) 중 적어도 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0015] 일 실시예에서, 상기 지지체는 속이 팽창 입자형 구조체, 다공성 구조체, 사슬형 구조체, 망상 구조체, 판형 구조체, 선형 구조체 또는 이의 조합일 수 있고, 다른 실시예에서, 상기 지지체는 생체적합성 무기물, 콜라겐, 히알루론산, 키토산, 젤라틴, 다당류, 폴리젖산(poly-lactic acid; PLA), 또는 폴리글리콜라이드(polyglycolide; PGA) 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 통풍 치료용 약학적 조성물은, 상기 지지체의 생분해 속도를 증가시키는 분해 촉진제 또는 상기 지지체의 생분해 속도를 감소시키는 분해 지연제를 더 포함할 수 있고, 또 다른 실시예에서, 상기 지지체는 발색 물질, 발광 물질, 형광 물질 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0016] 일 실시예에서, 상기 통풍 치료용 약학적 조성물은, 상기 타겟 MSU 결정 상에 흡착된 점유 단백질을 제거하는 제 2 효소를 더 포함할 수 있고, 다른 실시예에서,

[0017] 상기 통풍 치료용 약학적 조성물은, 상기 타겟 MSU 결정이 포함된 관절액 내의 단백질을 분해하는 제 3 효소를 더 포함할 수 있다.

[0018] 상기의 과제를 해결하기 위한 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 통풍 치료용 키트는 monosodium urate(MSU) 결정들과 선택적으로 반응하는 적어도 하나 이상의 펩타이드를 포함하는 프로브 및 상기 프로브에 결합되고, 상기 프로브에 결합된 타겟 MSU 결정 또는 주변 관절액의 요소와 반응하여 상기 타겟 MSU 결정을 용해시키는 제 1 효소를 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 상기 통풍 치료용 키트는 통풍 진단 프로브 및 2차 발현 기질을 더 포함하며, 상기 통풍 진단 프로브는, 적어도 하나 이상의 표지 물질 또는 적어도 하나 이상의 1차 발현 기질과 결합되어 있는 펩타이드를 포함하고, 상기 표지 물질은 촉매 반응에 의하여 2차 발현 기질의 광학적 변이, 전기적 변이 또는 화학적 변이 중 적어도 어느 하나 이상을 일으키고, 상기 1차 또는 상기 2차 발현 기질은 발색 물질, 발광 물질, 형광 물질 또는 이들의 조합을 포함하며, 상기 펩타이드는, 서열번호 1 서열의 아미노산 서열 내지 5 서열의 아미노산 서열 중 적어도 하나 이상을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 통풍 치료용 키트는, 질량 분석용 샘플 플레이트를 더 포함하며, 상기 샘플 플레이트는 TiO_2 함유 나노 입자 구조체, TiO_2 함유 나노선 구조체 및 TiO_2 함유 나노선 상에 TiO_2 나노 입자들이 코팅된 복합 나노 구조체 중 적어도 어느 하나로 형성된 매트릭스 층을 포함하는 샘플 플레이트를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0019] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 통풍의 원인이 되는 MSU 결정과 특이적으로 결합하는 펩타이드를 포함하는 프로브와 상기 MSU 결정을 용해시키는 제 1 효소를 결합시킴으로써 적은 양의 조성물로 효과적으로 상기 MSU 결정을 제거할 수 있고, 상기 제 1 효소들이 상기 MSU 결정 주변에 집중적으로 배치됨으로써 생체 내의 다른 단백질을 손상시키지 않고 상기 MSU 결정만을 용해시킬 수 있는 통풍 치료용 약학적 조성물이 제공될 수 있다.

[0020] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 상기 프로브 및 상기 제 1 효소를 지지체와 결합시켜 상기 지지체에 의하여

고정함으로써 제 1 효소의 주변의 온도 또는 pH의 변화에도 불구하고 상기 프로브 및 상기 제 1 효소가 3 차원 단백질 구조를 그대로 유지하여 본래 기능이 저하되지 않고 그대로 유지되고, 효율성 높은 통풍 치료용 약학적 조성물이 제공될 수 있다.

[0021] 또한, 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 전술한 이점을 갖는 통풍 치료용 약학적 조성물을 통풍의 치료에 용이하게 적용시킬 수 있는 통풍 치료용 키트가 제공될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물 및 일나트륨 요소화물(monosodium urate; MSU) 결정을 나타낸 도면이다.

도 2는 본 발명의 다른 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물을 나타낸 도면이다.

도 3은 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물을 나타낸 도면이다.

도 4a는 본 발명의 일 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물을 나타낸 도면이고, 도 4b는 본 발명의 다른 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물을 나타낸 도면이며, 도 4c는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물을 나타낸 도면이며, 도 4d는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물의 단면도이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 통풍 치료용 키트를 나타낸 도면이다.

도 6a는 본 발명의 일 실시예에 따른 통풍 진단 프로브를 나타낸 도면이고, 도 6b는 본 발명의 다른 실시예에 따른 통풍 진단 프로브를 나타낸 도면이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 질량 분석용 샘플 플레이트를 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다.

[0024] 본 발명의 실시예들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위하여 제공되는 것이며, 하기 실시예는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 오히려, 이들 실시예는 본 개시를 더욱 충실하고 완전하게 하고, 당업자에게 본 발명의 사상을 완전하게 전달하기 위하여 제공되는 것이다.

[0025] 도면에서 동일 부호는 동일한 요소를 지칭한다. 또한, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "및/또는"은 해당 열거된 항목 중 어느 하나 및 하나 이상의 모든 조합을 포함한다.

[0026] 본 명세서에서 사용된 용어는 실시예를 설명하기 위하여 사용되며, 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다. 또한, 본 명세서에서 단수로 기재되어 있다 하더라도, 문맥상 단수를 분명히 지적하는 것이 아니라면, 복수의 형태를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 "포함한다(comprise)" 및/또는 "포함하는(comprising)"이란 용어는 언급한 형상들, 숫자, 단계, 동작, 부재, 요소 및/또는 이들 그룹의 존재를 특정하는 것이며, 다른 형상, 숫자, 동작, 부재, 요소 및/또는 그룹들의 존재 또는 부가를 배제하는 것이 아니다.

[0027] 본 명세서에서 기관 또는 다른 층 "상에(on)" 형성된 층에 대한 언급은 상기 기관 또는 다른 층의 바로 위에 형성된 층을 지칭하거나, 상기 기관 또는 다른 층 상에 형성된 중간 층 또는 중간 층들 상에 형성된 층을 지칭할 수도 있다. 또한, 당해 기술 분야에서 숙련된 자들에게 있어서, 다른 형상에 "인접하여(adjacent)" 배치된 구조 또는 형상은 상기 인접하는 형상에 중첩되거나 하부에 배치되는 부분을 가질 수도 있다.

[0028] 본 명세서에서, "아래로(below)", "위로(above)", "상부의(upper)", "하부의(lower)", "수평의(horizontal)" 또는 "수직의(vertical)"와 같은 상대적 용어들은, 도면들 상에 도시된 바와 같이, 일 구성 부재, 층 또는 영역들이 다른 구성 부재, 층 또는 영역과 갖는 관계를 기술하기 위하여 사용될 수 있다. 이들 용어들은 도면들에 표시된 방향뿐만 아니라 소자의 다른 방향들도 포괄하는 것임을 이해하여야 한다.

[0029] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물(100a) 및 일나트륨 요소화물(monosodium urate; MSU) 결정(10)을 나타낸 도면이다. 본 명세서에서 상기 통풍 치료용 약학적 조성물이라는 용어는 "MSU 결정 용해용 조성물"이라는 용어로 대체될 수 있다.

- [0030] 도 1을 참조하면, 일 실시예에서, 통풍 치료용 약학적 조성물(100a)은 펩타이드를 포함하는 프로브(110) 및 프로브(110)에 결합되는 제 1 효소(120)를 포함할 수 있다. 상기 펩타이드는 MSU 결정들과 특이적으로 결합하는 아미노산의 중합체일 수 있다. 일 실시예에서, 프로브(110)는 MSU 결정들과 특이적으로 결합할 수 있는 서열번호 1 내지 서열 번호 5의 서열을 갖는 펩타이드 중 적어도 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0031] 일 실시예에서, 상기 펩타이드는 peptide 1: ARGVNP GIMGRDYWG (서열번호 1), peptide 2: ARYAGSLES GADDWG (서열번호 2), peptide 3: ARCESGRPGSVDFWG (서열번호 3), peptide 4: ARCELLGRKIDFWG (서열번호 4) 및 peptide 5: ARCVDGISRLRDDWG (서열번호 5)를 포함할 수 있다. 상기 서열번호 1 내지 서열번호 5의 서열들의 처음의 AR 및 마지막의 WG로 구성된 아미노산 서열을 제외한 가운데 11 개의 아미노산이 monosodium urate (MSU)에 선택적인 반응성을 가질 수 있다. 상기 peptide 1 내지 peptide 5는 상설 기관 또는 공공 기관의 펩타이드 라이브러리 또는 아미노산 라이브러리를 통하여 인공적으로 합성될 수 있다.
- [0032] 다른 실시예에서는, 서열번호 1 내지 서열번호 5의 서열 중 복수 개의 서열이 이어지는 펩타이드를 포함할 수 있다. 상기 펩타이드는 15개의 아미노산, 30개의 아미노산, 45개의 아미노산을 갖는 펩타이드일 수 있고, 상기 펩타이드들의 중합에 의해 형성된 고분자일 수 있다. 또는, 상기 서열번호 1 내지 서열번호 5의 서열들 중 MSU 결정과 선택적인 반응성을 갖는 가운데 11개의 아미노산 서열을 복수 개 갖고, 시작 부분 및 종결 부분에 각각 AR 및 WG의 아미노산을 갖는 펩타이드일 수 있다.
- [0033] 프로브(110)의 상기 펩타이드는 MSU 결정과 호스트(host)-게스트(guest) 반응에 의하여 결합하거나, 항원-항체 반응에 의하여 특이적으로 또는 선택적으로 결합할 수 있다. MSU 결정이 존재하는 환자의 관절액 내부에는 다양한 종류의 단백질 또는 펩타이드가 포함될 수 있고, 프로브(110)가 MSU 결정과 특이적 또는 선택적으로 결합됨으로써 제1 효소(120)의 작용이 상기 관절액 내의 다른 생체 단백질과 같은 물질들을 파괴하지 않도록 국지적으로 유도됨으로써 MSU 결정을 선택적으로 제거시킬 수 있는 이점이 있다. 이는 프로브(110)가 MSU 결정과 특이적인 결합성을 가져, 제 1 효소(120)가 프로브(110)와 결합된 상태로 타겟 MSU 결정(10) 근처로 이동할 수 있기 때문이다.
- [0034] 타겟 MSU 결정(10)으로 이동된 제 1 효소(120)는 타겟 MSU 결정(10) 자체 또는 타겟 MSU 결정(10) 주변의 관절액(이하, 주변 관절액이라 함)의 요소와 반응할 수 있다. 프로브(110)에 의해 제 1 효소(120)가 타겟 MSU 결정(10)에 대해 선택적으로 작용하기 때문에, 제 1 효소(120)를 적은 양만 투여하더라도 통풍 발작을 효과적으로 진정시킬 수 있는 정도의 약리적 효과를 획득할 수 있으므로, 제 1 효소(120)가 효율적으로 작용하고 이에 의해 제 1 효소(120)에 의한 인체 내의 면역 반응으로 인한 부작용을 최소화하면서 통풍 치료가 가능할 수 있다.
- [0035] 일 실시예에서, 제 1 효소(120)는 유리카제(uricase), 라스부리카제(rasburicase) 또는 유리에이즈(urease) 중 적어도 하나 이상을 포함할 수 있다. 상기 유리카제 또는 상기 라스부리카제는 요소를 산화시켜 알란토인(allantoin)을 생성할 수 있다. 상기 유리카제는 쥐(mouse)로부터 획득될 수 있다. 다른 실시예에서, 제 1 효소(120)는 인체 내에서 면역 거부 반응을 일으키지 않도록 인체 유래 물질로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, 제 1 효소(120)는 유리에이즈일 수 있다. 전술한 물질들은 비제한적인 예시일 뿐이며, MSU 결정을 분해할 수 있는 화합물, 효소 또는 촉매와 같은 물질들과 관련된 모든 종류의 공지 기술들이 참조될 수 있다.
- [0036] 일 실시예에서, 제 1 효소(120)는 유리에이즈(urease)를 포함할 수 있다. 상기 유리에이즈는 타겟 MSU 결정(10) 또는 주변 관절액의 요소와 반응하여 암모늄 이온을 생성함으로써 상기 유리에이즈 주변의 관절액의 pH를 상승시킬 수 있다. 제 1 효소(120)와 결합된 프로브(110)가 타겟 MSU 결정(10)과 결합하면, 타겟 MSU 결정(10) 주변의 관절액의 pH가 상승할 수 있고, 이에 따라, 타겟 MSU 결정(10)이 용해되어 제거될 수 있다. 상기 주변의 관절액의 pH는 8 내지 12의 범위 내일 수 있다. 상기 pH가 8 미만인 경우, 타겟 MSU 결정(10)이 충분히 용해되지 않아 통풍 발작의 위험성이 존재하며, 상기 pH가 12를 초과하는 경우에는 상기 주변의 관절액 내부의 다른 생체 물질들의 3차원을 구조를 파괴할 수 있어 바람직하지 않다. 특히, 통풍의 치료 목적으로 인간에 대하여 유리에이즈를 사용하는 경우, 유리에이즈는 인체 내에 존재하는 효소이므로 인체 내에 투여되더라도 면역 거부 반응을 일으키지 않아 수 차례 투여할 수 있는 이점이 있다. 따라서, 혈중 요소 농도가 상승하여 MSU 결정이 생성되고, MSU 결정을 제거하기 위하여 통풍 치료용 약학적 조성물(100, 200)을 투여하여 치료하고, 수 개월 또는 수 년 후에 다시 혈중 요소 농도가 상승하여 MSU 결정이 다시 생성되더라도 통풍 치료용 약학적 조성물(100, 200)을 재투여할 수 있다. 또한, 혈중 요소 농도가 지속적으로 높은 환자들에게는 수 주 내지 수 개월의 주기마다 지속적으로 투여하더라도 면역 거부 반응이 일어나지 않는 통풍 치료용 약학적 조성물이 제공될 수 있다.
- [0037] 일 실시예에서, 제 1 효소(120)의 반응 속도를 촉진하기 위하여 요소를 함께 제공할 수 있다. 통풍 치료용 약

학적 조성물(100, 200)에 상기 요소를 함께 제공하는 경우, 제 1 효소(120)가 상기 요소와 빠른 속도로 반응함으로써 상기 타겟 MSU 결정(10) 주변의 관절액의 pH가 빠른 속도로 높아질 수 있다. 특히, 제 1 효소(120)가 유리에이즈인 경우, 상기 pH 상승 속도가 증가하여 신속하게 MSU 결정을 용해시킬 수 있다.

[0038] 일 실시예에서, 제 1 효소(120)와 프로브(110)는 공유결합에 의하여 결합될 수 있다. 제 1 효소(120) 및 프로브(110)에 EDC(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) 및 NHS(Sulfo-NHS(N-hydroxysulfosuccinimide))를 처리하여 공유결합을 형성할 수 있다. 또는 제 1 효소(120) 및 프로브(110)에 글루타르알데히드(glutaraldehyde)를 처리하여 공유결합을 형성할 수도 있다.

[0039] 다른 실시예에서, 제 1 효소(120)와 프로브(110)는 다양한 물리적 또는 화학적 결합에 의하여 결합될 수 있다. 상기 결합은 이온 결합, 수소 결합 또는 호스트-게스트 결합일 수 있다. 전술한 예시들은 본 발명을 한정하지 않으며, 공지된 모든 종류의 결합들이 적용될 수 있다.

[0040] 도 2는 본 발명의 다른 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물(100b)을 나타낸 도면이다.

[0041] 도 2를 참조하면, 일 실시예에서, 통풍 치료용 약학적 조성물(100b)은 프로브(110)에 소정의 자유도를 제공하기 위한 링커(130)를 더 포함할 수 있고, 제 1 효소(120)와 프로브(110)는 링커(130)에 의하여 결합될 수 있다. 일반적으로, MSU 결정은 수십 μm 의 크기를 갖는 반면에 프로브(110)는 수십 μm 의 크기를 가질 수 있다. 프로브(110)의 크기가 MSU 결정 또는 제 1 효소(120)의 크기에 비하여 상대적으로 작은 경우에는, 제 1 효소(120)를 중심으로 프로브(110)가 이동할 수 있는 거리가 한정되어 프로브(110)가 MSU 결정을 탐색하고, 적절히 결합되기 어려울 수 있다. 본 발명의 실시예에 따르면, 제 1 효소(120)와 프로브(110) 사이가 링커(130)를 매개로 연결됨으로써 제 1 효소(120) 주위에 프로브(110)가 움직일 수 있는 자유도가 상승할 수 있다.

[0042] 일 실시예에서, 링커(130)의 양쪽 말단에는 동일하거나 상이한 화학적 기능기가 포함될 수 있다. 상기 화학적 기능기는 카르복실기, 아민기, 아자이드, 숙시닐기, 타이올기 또는 할로젠을 포함할 수 있다. 링커(130)는 상기 화학적 기능기에 의하여 일 단부는 제 1 효소(120)에 결합되고, 다른 단부는 프로브(110)에 결합될 수 있다.

[0043] 다른 실시예에서, 제 1 효소(120)와 링커(130) 및/또는 프로브(110)와 링커(130)는 다양한 화학적 결합에 의하여 결합될 수 있다. 상기 결합은 이온 결합, 수소 결합 또는 호스트-게스트 결합일 수 있다. 전술한 예시들은 본 발명을 한정하지 않으며, 공지된 모든 종류의 결합들이 적용될 수 있다.

[0044] 일 실시예에서, 링커(130)는 사슬 구조의 분자일 수 있다. 예를 들면, 상기 사슬 구조는 적어도 어느 일부에 탄소 사슬을 포함하고, 적어도 어느 일부에는 아미노산, 핵산(nucleic acid) 또는 당사슬을 포함할 수 있다. 링커(130)의 전체 길이는 수 개 내지 수백 개의 탄소로 이루어진 탄소 사슬의 길이에 상응하는 길이일 수 있다. 또는, 글라이신(glycine; G)과 같은 단일의 아미노산이 연속적으로 배열될 수 있다. 선택적으로는, 글라이신, 세린 또는 이들의 조합이 반복되는 아미노산 구조체일 수 있다. 이는 비제한적인 예시이며, 효소와 펩타이드 사이의 결합을 형성할 수 있는 모든 종류의 화학 반응들에 대한 공지 기술이 참조될 수 있다.

[0045] 일 실시예에서, 1 개의 제 1 효소(120)에 복수 개의 프로브(110)가 결합될 수 있다. 제 1 효소(120)에 결합되는 프로브(110)의 개수는 프로브(110)와 제 1 효소(120) 사이의 결합의 종류 및 제 1 효소(120)에 존재하는 상기 결합을 할 수 있는 화학적 기능기의 수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 상기 화학적 기능기가 많을수록 많은 개수의 프로브(110)가 결합될 수 있다. 제 1 효소(120)가 링커(130)에 의하여 프로브(110)와 결합하는 경우에는, 제 1 효소(120)와 링커(130) 사이의 결합의 종류와 제 1 효소(120)에 존재하는 상기 결합을 할 수 있는 화학적 기능기의 수에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 실시예에 따르면, 단수 개의 프로브(110)에 의하여 제 1 효소(120)가 MSU 결정 부근으로 이동하는 경우와 달리, 복수 개의 프로브(110)에 의하여 MSU 결정을 탐색하는 경우에는, 제 1 효소(120)가 MSU 결정 주변에 존재할 가능성이 높아질 수 있다. 이에 따라, 제 1 효소(120)가 타겟 MSU 결정(10) 또는 주변 관절액의 요소와 반응하더라도 MSU 결정을 제외한 체내의 다른 단백질들에 영향을 미치지 않음으로써 부작용이 없고, 적은 양으로 효율성 높은 통풍 치료가 가능할 수 있다.

[0046] 일 실시예에서, 통풍 치료용 약학적 조성물(100, 200)은 타겟 MSU 결정(10) 상에 흡착된 점유 단백질을 제거하는 제 2 효소(도 3의 150)를 더 포함할 수 있다. 통풍 환자의 관절액 내에 여러 종류의 단백질이 존재하고, 상기 단백질 중 일부는 MSU 결정 상에 흡착되어 상기 점유 단백질을 구성한다. 타겟 MSU 결정(10) 상에 점유 단백질이 존재하는 경우, 타겟 MSU 결정(10)이 제 1 효소(120)와 반응하기 어려우며, 제 1 효소(120)가 타겟 MSU 결정(10)이 포함되어 있는 주변 관절액의 요소 또는 타겟 MSU 결정(10)과 반응하여 타겟 MSU 결정(10) 주변의 pH를 상승시키더라도 타겟 MSU 결정(10)이 쉽게 용해되지 않을 수 있다. 상기 점유 단백질은 면역글로불린 G(IgG), 면역글로불린 M(IgM), 면역글로불린 A(IgA), C3, 피브리노겐 또는 알부민을 포함할 수 있고, 주로 IgG

가 많은 양으로 흡착될 수 있다. 따라서, 통풍 치료용 약학적 조성물은 상기 점유 단백질을 제거하기 위한 제 2 효소(150)를 더 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 제 2 효소(150)는 단백분해효소 케이(protease K)를 포함할 수 있다.

[0047] 도 3은 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물(100c)을 나타낸 도면이다.

[0048] 도 3을 참조하면, 일 실시예에서, 통풍 치료용 약학적 조성물(100c)은 제 1 효소(120)와 프로브(110)가 결합되어 형성된 단위 조성물의 군집체를 담지하는 생분해성 지지체(140)를 더 포함할 수 있다. 도 3에서는, 제 1 효소(120)와 프로브(110)가 직접 결합된 단위 조성물만을 도시하였으나, 상기 단위 조성물은 제 1 효소(120)와 프로브(110)가 직접 결합된 것일 수 있고, 제 1 효소(120)와 프로브(110) 사이 링커(130)를 매개로 하여 결합된 것일 수 있다. 생분해성 지지체(140)는 캡슐 형태, 유동적 형태를 갖는 젤형 또는 다공성 구조를 갖는 물질일 수 있다. 생분해성 지지체(140) 내부에 상기 단위 조성물의 군집체가 수용될 수 있다. 상기 군집체는 상기 단위 조성물을 복수 개 포함하는 것을 의미하며, 특정 개수로 한정하지 않는다. 본 발명의 실시예에 따르면, 생분해성 지지체(140)는 상기 단위 조성물을 온도 또는 pH와 같은 외부 환경으로부터 보호함으로써 상기 단위 조성물의 유지 시간을 연장시킬 수 있다.

[0049] 일 실시예에서, 생분해성 지지체(140)는 단위 조성물을 소정 기간 동안 제한적으로 유지시킬 수 있다. 상기 소정 시간은, 예를 들면, 수 주 내지 수 개월일 수 있다. 상기 소정 기간이 임계 하한 값 미만인 경우에는, MSU 결정이 충분히 용해되지 않을 수 있다. 또한, 생분해성 지지체(140)가 생체 내에서 분해되지 않고, 상기 단위 조성물이 지속적으로 잔류하는 경우에는, 면역 거부 반응 또는 염증 반응에 의한 부작용이 발생할 수 있다.

[0050] 일 실시예에서, 제 2 효소(150)는 상기 단위 조성물과 함께 생분해성 지지체(140) 내부에 수용될 수 있다. 생분해성 지지체(140)는 생체적합성 무기물, 콜라겐, 히알루론산, 키토산, 젤라틴, 다당류, 폴리젖산(poly lactic acid; PLA) 또는 폴리글리콜라이드(polyglycolide; PGA) 중 어느 하나를 포함할 수 있다. 다른 실시예에서는, 이온성을 띠는 지질체를 이용할 수 있다. 또는, 폴리아크릴산(polyacrylic acid; PAA)를 포함할 수 있다. 또는, 블록공중합 고분자를 이용하여 마이셀(micelle)을 형성하여 내부에 상기 단위 조성물 및/또는 제 2 효소(150)를 포함할 수 있다.

[0051] 도 4a는 본 발명의 일 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물(200a)을 나타낸 도면이고, 도 4b는 본 발명의 다른 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물(200b)을 나타낸 도면이며, 도 4c는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물(200c)을 나타낸 도면이며, 도 4d는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물(200d)의 단면도이다.

[0052] 도 4a를 참조하면, 일 실시예에 따른 통풍 치료용 약학적 조성물(200a)은 지지체(210), monosodium urate(MSU) 결정들과 특이적으로 결합하는 적어도 하나 이상의 펩타이드를 포함하는 프로브(110) 및 지지체(210)의 다른 부분에 결합되어 고정되고, 프로브(110)에 결합된 타겟 MSU 결정(10) 또는 주변 관절액의 요소와 반응하여 타겟 MSU 결정(10)을 제거하는 제 1 효소(120)를 포함할 수 있다. 통풍 치료용 약학적 조성물(100a~100c)에 대한 개시 사항은 모순되지 않는 범위 내에서 통풍 치료용 약학적 조성물(200a~200d)에 참조될 수 있으며, 반대 방향의 참조도 동일하게 이루어질 수 있다.

[0053] 제 1 효소(120) 및/또는 프로브(110)는 아미노산 사슬이 3차원 구조를 형성하고 있는 단백질일 수 있고, 상기 3차원 구조에서 제 1 효소(120) 중 일부 구조는 타겟 MSU 결정(10) 또는 요소와 반응할 수 있으며, 프로브(110) 중 일부 구조는 타겟 MSU 결정(10)과 특이적으로 반응할 수 있다. 상기 3차원 구조는 수소 결합 및 반데르 발스 결합과 같은 분자간 결합에 의하여 형성될 수 있고, 상기 분자간 결합은 주변의 pH 또는 온도에 따라 변형될 수 있다. 본 발명의 실시예에서는, 지지체(210)에 상기 분자간 결합에 의해 제 1 효소(120) 및 프로브(110)가 고정됨으로써, 제 1 효소(120)의 작용에 의하여 주변의 관절액의 pH가 변화하거나, 생체 내로 들어감으로써 주변의 온도가 변화되더라도 상기 3차원 구조가 안정적으로 유지되어 제 1 효소(120) 및/또는 프로브(110)의 기능이 유지될 수 있다.

[0054] 일 실시예에서, 지지체(210)는 속이 팽찬 입자형 구조체일 수 있다. 상기 입자형 구조체는 마이크로 비드와 같이 구형일 수 있고, 가변적인 형태를 갖는 하이드로 겔일 수도 있다. 상기 입자형 구조체는 금 또는 백금과 같은 생체적합성 소재를 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 지지체(210)는 판형 구조체, 선형 구조체, 사슬형 구조체, 망상 구조체 또는 이들의 조합일 수 있고, 적어도 어느 일부의 각진 모서리 및 그 외의 둥근 모서리를 갖는 구조체일 수 있다. 지지체(210)의 구조는 특정 구조로 제한되지 않으며, 상기 예시들은 본 발명을 한정하지 않는다.

- [0055] 도 4b를 참조하면, 일 실시예에서, 지지체(210')는 가지형 구조체일 수 있다. 상기 가지형 구조체는 단위체의 중합 반응으로 이루어진 고분자일 수 있다. 상기 가지형 구조체는 복수 개의 가지를 갖는 사슬 구조일 수 있다. 상기 가지형 구조체는 제 1 효소(120) 및/또는 프로브(110)에 비하여 상당히 긴 길이, 예를 들면, 10 배 내지 10^3 배의 길이를 가질 수 있다. 본 발명의 실시예에 따르면, 상기 가지형 구조체에 의하여 제 1 효소(120) 주변 영역에서 프로브(110)가 이동할 수 있는 자유도를 향상시킬 수 있고, 따라서, 프로브(110)가 높은 확률로 타겟 MSU 결정(10)과 결합되어 효율성 높은 통풍 치료용 약학적 조성물을 제공할 수 있다.
- [0056] 도 4c를 참조하면, 일 실시예에서, 지지체(210)와 제 1 효소(120)가 링커(130)를 매개로 결합하여 고정되고, 프로브(110)는 링커(130)를 매개로 하여 지지체(210)와 결합하여 고정될 수 있다. 링커(130)에 대한 상세한 설명은 모순되지 않는 범위 내에서 도 2의 개시 사항을 참조할 수 있다.
- [0057] 도 4d를 참조하면, 일 실시예에서, 지지체(210'')는 다공성 구조체를 포함할 수 있다. 도 4d는 지지체(210'')의 단면을 나타낸 도면이다. 지지체(210'')는 적어도 하나 이상의 공공(210''p)를 포함하며, 공공(210''p)의 주변은 바디(210''b)로 둘러싸여 있다. 제 1 효소(120) 및/또는 제 2 효소(150)는 공공(210''p) 내부에 안착되어 지지체(210'')에 수용될 수 있다. 공공(210''p)의 어느 일부는 지지체(210'')의 외부와 연결되는 열린 공공(open pore)일 수 있고, 공공(210''p)의 다른 일부는 닫힌 공공(closed pore)일 수 있다.
- [0058] 지지체(210'')는 복수 개의 공공을 갖는 입자형 구조체, 가변적인 형태를 갖는 하이드로 겔, 판형 구조체 또는 적어도 어느 일부의 각진 모서리 및 그 외의 둥근 모서리를 갖는 구조체일 수 있다. 상기 복수 개의 공공 내에는 제 1 효소(120)가 수용될 수 있고, 상기 다공성 구조체에의 외부에는 프로브(110)가 부착될 수 있다. 다른 실시예에서, 프로브(110)는 링커(130)를 매개로 하여 상기 다공성 구조체와 결합될 수 있다. 상기 다공성 구조체는 금 또는 백금과 같은 생체적합성 소재로 제조된 다공성의 마이크로 비드일 수 있다.
- [0059] 일 실시예에서, 지지체(210)와 제 1 효소(120) 및/또는 지지체(210)와 프로브(110)는 공유결합에 의하여 결합되거나, 이온 결합에 의하여 결합될 수 있다. 다른 실시예에서는, 양쪽 말단에 동일 또는 상이한 화학적 기능기를 부착하여 결합할 수 있다. 지지체(210)와 제 1 효소(120) 및/또는 지지체(210)와 프로브(110)의 결합에 관한 상세한 설명은 모순되지 않는 범위 내에서 도 2의 제 1 효소(120)와 링커(130) 및/또는 프로브(110)와 링커(130) 사이의 결합에 대한 개시 사항을 참조할 수 있다.
- [0060] 일 실시예에서, 지지체(210)는 생체적합성 무기물 또는 콜라겐, 히알루론산, 키토산, 젤라틴, 다당류, 폴리젓산(poly-lactic acid; PLA), 폴리글리콜라이드(polyglycolide; PGA) 또는 폴리젓산-글리콜라이드(poly-lactideglycolic acid; PLGA)와 같은 생분해성 물질 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 지지체(210)는 폴리젓산과 폴리글리콜라이드의 공중합체(PLGA)를 포함할 수 있다. 지지체(210)가 생체적합성 무기물, 예를 들어, 금 또는 백금으로 형성된 경우에는, 생체 내에서 분해되지 않더라도 면역 거부 반응 또는 염증 반응이 발생하지 않을 수 있다. 또한, 지지체(210)가 상기 생분해성 물질로 형성된 경우에는, 소정 시간 이후에 분해되어 제거됨으로써 면역 거부 반응 없이 지속적으로 사용 가능하며, 상기 소정 시간 동안은 유지됨으로써 MSU 결정을 용해시킬 수 있는 상당한 시간 동안 제 1 효소(120) 및 프로브(110)를 고정 지지할 수 있다.
- [0061] 일 실시예에서는, 프로브(110) 및 제 1 효소(120)가 지지체(210)에 결합되어 고정되고, 타겟 MSU 결정(10) 상에 흡착된 점유 단백질을 제거하는 제 2 효소(150)가 추가적으로 지지체(210)에 결합되어 고정될 수 있다. 제 2 효소(150)는 링커(130)를 매개로 하여 지지체(210)에 결합될 수 있다. 제 2 효소(150)와 링커(130)의 결합에 관한 상세한 설명은 모순되지 않는 범위 내에서 프로브(110), 제 1 효소(120) 및 링커(130)에 관한 개시 사항을 참조할 수 있다.
- [0062] 일 실시예에서, 통풍 치료용 약학적 조성물(200a~200d)은 지지체(210)의 생분해 속도를 증가시키는 분해 촉진제 또는 지지체(210)의 생분해 속도를 감소시키는 분해 지연제를 더 포함할 수 있다. 상기 분해 촉진제는 친수성 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들면, 저분자량 메틸 셀룰로오스 또는 하이드로프로필 메틸 셀룰로오스와 같은 생리학적으로 불활성인 수용성 고분자이거나, 과당 및 포도당과 같은 다당류, 유당 및 자당과 같은 이당류, 셀룰로오스, 아밀로오스, 텍스트린과 같은 다당류인 당류일 수 있다. 가속제는 친수성인 어떤 물질이라도 포함할 수 있으며, 적어도 일부가 친수성 고분자로 제조되는 분말이나 미립과 같은 입자를 포함할 수 있다.
- [0063] 상기 분해 지연제는 생분해 속도를 감소시키기 위해 소수성 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들면, 고분자량 메틸셀룰로오스 및 에틸 셀룰로오스와 같은 비수용성 고분자와, 저수용성 유기 화합물을 포함할 수 있다. 상기 분해 지연제는 소수성인 어떤 물질이라도 포함할 수 있으며, 적어도 일부가 소수성 고분자로 제조되는 분말이나 미립자를 포함할 수 있다.

- [0064] 본 발명의 실시예에 따르면, 지지체(210)의 생분해 속도를 상기 분해 촉진제 또는 상기 분해 지연제의 첨가량을 조절하여 제어함으로써, 지지체(210)의 유지 시간을 MSU 결정을 분해할 정도로 충분히 유지시킬 수 있다. 또한, MSU 결정이 소정 수치 미만으로 감소한 이후에는 분해시켜 생체 내의 면역 거부 반응이 일어나는 것을 방지할 수 있다. 환자 개개인의 MSU 결정의 양이 상이하기 때문에, 상기 분해 촉진제 또는 상기 분해 지연제의 첨가량은 상기 MSU 결정의 양에 따라 조절될 수 있다.
- [0065] 다른 실시예에 따르면, 지지체(210)의 생분해 속도는 지지체(210)의 구조에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 지지체(210)가 마이크로 비드와 같은 구형 구조를 가져 지지체(210)의 단위 부피당 표면적인 작은 경우, 지지체(210)의 생분해 속도가 낮을 수 있다. 반면에, 지지체(210)가 망상 구조 또는 다공성 구조와 같이 상기 구형 구조에 비하여 단위 부피당 표면적이 큰 경우에는 지지체(210)의 생분해 속도가 높을 수 있다. 지지체(210)의 구성 성분이 고분자 구조체와 같이 다양한 구조체를 형성할 수 있는 재료인 경우, 지지체(210)의 구조를 변형시킴으로써 생분해 속도를 조절할 수 있다.
- [0066] 일 실시예에서, 지지체(210)는 광 반응성 또는 화학 반응성을 가질 수 있다. 예를 들면, 발색 물질, 발광 물질, 형광 물질 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 형광 물질은 FAM 형광 물질 또는 TAMRA 형광 물질을 포함할 수 있다. 다만, 전술한 물질들은 예시에 불과하며, 형광, 발광, 발색과 같은 광학적 반응, 화학적 반응 또는 전기적 반응을 일으키는 물질들이 제한 없이 적용될 수 있다. 이 경우, 지지체(210)는 프로브(110)와 결합된 채로, 또는 링커(130)를 매개로 하여 프로브(110)와 결합된 상태에서 상기 광학적 반응, 화학적 반응 또는 전기적 반응을 일으킴으로써 통풍 치료용 약학적 조성물(200a~200d)을 환자에게 주입하고, 소정 시간이 흐른 후, 상기 환자의 관절액을 추출하여 상기 광학적 반응, 화학적 반응 또는 전기적 반응을 정량함으로써 상기 관절액 내에 잔류하는 MSU 결정의 양을 정량할 수 있다.
- [0067] 일 실시예에서, 통풍 치료용 약학적 조성물(100,200)은 타겟 MSU 결정(10)이 포함된 관절액 내의 단백질을 분해하는 제 3 효소(미도시)를 더 포함할 수 있다. 상기 관절액은 높은 히알루론산(hyaluronic acid)의 농도로 인해 점성이 높아 정밀한 진단을 위해서는 상기 분해 효소에 의하여 상기 히알루론산 및 기타 체내 물질들이 분해됨이 바람직할 수 있다. 예를 들면, 상기 분해 효소는 히알루로니다아제(hyaluronidase) 또는 proteinase K와 같은 단백질 분해효소를 포함할 수 있다.
- [0068] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 통풍 치료용 키트(300)를 나타낸 도면이다. 본 명세서에서 상기 통풍 치료용 키트라는 용어는 "MSU 결정 용해용 키트"라는 용어로 대체될 수 있다.
- [0069] 일 실시예에서, 통풍 치료용 키트(300)는 monosodium urate(MSU) 결정들과 선택적으로 반응하는 적어도 하나 이상의 펩타이드를 포함하는 프로브(110), 프로브(110)에 결합되고, 프로브(110)에 결합된 타겟 MSU 결정(10) 또는 주변 관절액의 요소와 반응하여 상기 타겟 MSU 결정(10)을 용해시키는 제 1 효소(120)를 포함하는 통풍 치료용 약학적 조성물(100, 200)을 포함할 수 있다. 또한, 통풍 치료용 키트(300)는 통풍 진단 프로브(310)를 더 포함하거나, 또는, 질량 분석용 샘플 플레이트(320)를 더 포함할 수 있다. 통풍 치료용 키트(300)는 통풍 치료용 약학적 조성물(100, 200)을 포함하는 약학적 팩 또는 키트일 수 있다. 선택적으로, 상기 키트는 의약품이나 생물학적 제제의 제조, 사용 또는 판매를 규제를 위한 정부 기관이 정한 형태의 안내문을 더 포함할 수 있다.
- [0070] 다른 실시예에서, 통풍 치료용 키트(300)는 통풍 치료용 약학적 조성물(100, 200)과 통풍 진단 프로브(310) 또는 통풍 치료용 약학적 조성물과 질량 분석용 샘플 플레이트(320)가 한 세트의 구성된 키트일 수 있다. 상기 질량 분석용 샘플 플레이트(320)는 용액이 제공될 수 있는 반응 영역이면 특정 형태로 제한되지 않으며, 유리, 플라스틱, 고분자와 같은 재료를 포함하는 복수의 웰(well), 셀(cell), 기관(321), 셀 펠렛(cell pellet) 또는 플레이트와 같은 모든 종류의 용기를 포함할 수 있다.
- [0071] 도 6a는 본 발명의 일 실시예에 따른 통풍 진단 프로브(310)를 나타낸 도면이고, 도 6b는 본 발명의 다른 실시예에 따른 통풍 진단 프로브(310)를 나타낸 도면이다.
- [0072] 도 6a를 참조하면, 일 실시예에서, 통풍 진단 프로브(310)는 적어도 하나 이상의 1차 발현 기질(ES1)과 결합되어 있는 펩타이드를 포함하고, 1차 발현 기질(ES1)은 발색 물질, 발광 물질, 형광 물질 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 형광 물질은 FAM 형광 물질 또는 TAMRA 형광 물질을 포함할 수 있다. 다만, 전술한 물질들은 예시에 불과하며, 형광, 발광, 발색과 같은 광학적 반응, 화학적 반응 또는 전기적 반응을 일으키는 물질들이 제한 없이 적용될 수 있다. 환자로부터 관절액을 추출하여 통풍 진단 프로브(310)를 반응시킨 후 상기 발색 반응, 발광 반응 또는 형광 반응을 관찰함으로써 MSU 결정의 존재 여부 및 양을 측정할 수 있다. 상기 MSU 결정이 소정량 이상 존재하는 경우, 통풍 치료용 약학적 조성물(100, 200)을 투여할 수 있으며, 상기 소정량에

대한 지시 사항은 상기 안내문에 기재될 수 있다.

- [0073] 상기 펩타이드는, 서열번호 1 서열의 아미노산 서열 내지 5 서열의 아미노산 서열 중 적어도 하나 이상을 포함할 수 있다. 상기 펩타이드는 MSU 결정에 특이적으로 결합하는 반응성을 가질 수 있다. 상기 펩타이드에 관한 상세한 설명은 도 1의 펩타이드에 관한 개시 사항을 참조할 수 있다.
- [0074] 도 6b를 참조하면, 다른 실시예에서, 통풍 진단 프로브(310)는 적어도 하나 이상의 표지 물질(LS)과 결합되어 있는 펩타이드를 포함하고, 표지 물질(LS)은 촉매 반응에 의하여 2차 발현 기질(ES2)의 광학적 변이, 전기적 변이 또는 화학적 변이 중 적어도 어느 하나 이상을 일으키며, 상기 2차 발현 기질(ES2)은 발색 물질, 발광 물질, 형광 물질 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0075] 일 실시예에서, 상기 펩타이드는 표지 물질(LS)과 결합하기 위한 결합부를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 펩타이드는 비오틴(BTN)과 결합되고(biotinylated), 펩타이드에 결합된 비오틴(BTN)이 결합부의 역할을 하여 표지 물질(LS)과 결합할 수 있다. 표지 물질(LS)은 스트렙타아비딘(STA)이 결합된 홀스래디시 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase; HRP)일 수 있다. 비오틴(BTN)은 스트렙타아비딘(STA)(streptavidin) 또는 아비딘(avidin)과 높은 친화력을 가짐으로써 상기 펩타이드 또는 단백질 분자를 이용하는 바이오 분석에 이용될 수 있다.
- [0076] 환자의 관절액을 추출하여 통풍 진단 프로브(310)를 제공하는 경우, 통풍 진단 프로브(310)는 상기 펩타이드에 의하여 MSU 결정에 결합될 수 있다. 이후, MSU 결정과 결합하지 않은 통풍 진단 프로브(310)를 제거할 수 있다. 예를 들면, 세척 공정이 이용될 수 있다. 펩타이드에 결합되어 있는 표지 물질(LS)은 세척 공정 후에도 반응 영역에 잔존하며, 상기 반응 영역에 2차 발현 기질(ES2)을 제공하면 표지 물질(LS)의 촉매 반응이 일어날 수 있고, 상기 촉매 반응은 상기 환자의 관절액 중 MSU 결정의 농도에 비례할 수 있다.
- [0077] 표지 물질(LS)은 촉매 반응에 의하여 2차 발현 기질(ES2)의 광학적 변이, 전기적 변이 또는 화학적 변이 중 적어도 어느 하나 이상을 일으킬 수 있다. 예를 들면, 일 실시예에서, 표지 물질(LS)은 스트렙타아비딘(STA)(streptavidin)이 결합된 홀스래디시 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase; HRP), 알칼라인 포스파타아제(Alkaline phosphatase; AP), 퍼옥시다아제 화합물을 포함할 수 있으며, 예시적으로, β -갈락토시다아제, 호스래디쉬 퍼옥시다아제, 루시페라아제 또는 사이토크롬 P450을 포함할 수 있다. 또는, 표지 물질(LS)의 촉매 반응에 의하여 2차 발현 기질(ES2)의 산화-환원 반응이 일어날 수 있고, 상기 산화-환원 반응 시 발생한 전류의 크기를 측정할 수 있다. 전술한 물질은 예시적이며, 발색 반응, 형광 반응, 발광 반응 또는 적외선 반응을 촉매하는 효소 및 상기 효소와 같은 역할을 하는 물질들은 모두 해당될 수 있으며, 특정 물질들로 제한되지 않는다.
- [0078] 다른 실시예에서, 표지 물질(LS)이 알칼라인 포스파타아제(Alkaline phosphatase; AP)를 포함하는 경우에는, 2차 발현 물질로 브로모클로로인돌일 포스페이트(BCIP), 니트로 블루 테트라졸리움(NBT), 나프톨-ASB1-포스페이트(naphthol-AS-B1-phosphate), 파라-나이트로페닐 포스페이트 (paranitrophenylphosphate), ECF(enhanced chemifluorescence) 또는 이들의 조합을 포함하는 발색 및/또는 형광물질이 이용될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 표지 물질(LS)이 호스래디쉬 퍼옥시다아제인 경우에는, 2차 발현 물질로 클로로나프톨, 아미노에틸카바졸, 디아미노벤지딘, D-루시페린, 루시게닌(비스-N-메틸아크리디늄 니트레이트), 레소루핀 벤질 에테르, 루미놀, 암플렉스 레드 시약(10-아세틸-3,7-디하이드록시페녹사진), HYR(p-phenylenediamine-HCl and pyrocatechol), TMB(tetramethylbenzidine), ABTS(2,2'-Azine-di[3-ethylbenzthiazoline sulfonate]), o-페닐렌디아민(OPD) 및 나프톨/파이로닌, 글루코스옥시다아제와 t-NBT(nitroblue tetrazolium), m-PMS(phenzaine methosulfate) 또는 이들의 조합을 포함하는 물질들이 이용될 수 있으며, 전술한 물질들은 예시에 불과하고 표지 물질(LS)의 촉매 반응에 의하여 광학적 변이, 전기적 변이 또는 화학적 변이를 나타내는 것이면 모두 적용될 수 있으며 특정 물질에 한정되는 것은 아니다.
- [0079] 일 실시예에 따른 통풍 치료용 키트(300)는 통풍 진단 프로브(310)를 이용하여 MSU 결정을 정량하기 위한 분석용 키트를 더 포함할 수 있으며, 상기 분석용 키트는 면역분석(immunoassay)용 키트일 수 있으며, 예를 들면, 루미렉스 분석 키트, 단백질 마이크로레이 키트 또는 엘리사(ELISA) 키트일 수 있다. 다양한 실시예에서는, 방사능면역분석, 방사능면역침전, 면역침전, 면역조직화학염색, ELISA, 캡처-ELISA, 억제 또는 경쟁 분석, 샌드위치 분석, 유세포 분석(flow cytometry), 면역형광염색 및 면역친화성 정제를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 면역분석용 키트들에 관하여 상용화된 분석 방법에 관한 설명이 적용될 수 있다.
- [0080] 일 실시예에서, 2차 발현 기질(ES2)의 상기 광학적 변이는 발광 반응, 발색 반응 또는 형광 반응을 포함할 수

있으며, 상기 분석용 키트는 상기 광학적 변이를 정량할 수 있다. 다른 실시예에서, 상기 전기적 변이는 전류계, 전압계, 크로노암페로메트리(chronoamperometry), 크로노볼타메트리(chronoovoltametry)에 의하여 정량될 수 있다. 예를 들면, 2차 발현 기질(ES2)이 TMB인 경우, 표지 물질(LS)에 의하여 산화-환원 반응을 일으킬 수 있고, 상기 산화-환원 반응을 위하여 전자의 이동이 수반될 수 있다. 상기 전자의 이동에 의하여 반응 영역 상에 전기적 신호가 발생하는 경우 상기 전기적 신호의 크기를 측정하여 MSU 결정을 정량할 수 있다.

[0081] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 질량 분석용 샘플 플레이트(320)를 나타낸 도면이다.

[0082] 도 7을 참조하면, 일 실시예에서, 통풍 치료용 키트(300)는, 질량 분석용 샘플 플레이트(320)를 더 포함할 수 있다. 샘플 플레이트는 기관(321), 매트릭스 층(322)을 포함할 수 있으며, 샘플 플레이트 상에는 피분석 결정의 결정화로부터 형성되는 피분석 층(323)을 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 기관(321)은 그 일부 또는 전부가 매트릭스 층(322)을 구성하는 금속 원자를 포함할 수 있다. 예를 들면, 매트릭스 층(322)이 금속 산화물을 포함하는 경우, 기관(321)의 표면 또는 전체가 상기 금속 산화물의 금속을 포함할 수 있으며, 기관(321)의 표면을 산화시켜 매트릭스 층(322)을 형성할 수 있다. 일 실시예에서, 기관(321)은 티타늄 플레이트(Ti plate)이며, 탄탈륨(Ta), 주석(Sn), 텅스텐(W), 아연(Zn), 바나듐(V), 루테튬(Ru), 이리듐(Ir), 철(Fe, 스테인레스 스틸) 또는 이들의 합금을 포함할 수 있다. 상기 티타늄(Ti) 산화물의 경우, 비교적 가격이 낮고, 공급이 원활하고, 광부식성이 없으며, 밴드갭이 3.2eV로 낮아 광분해 반응의 효율을 증가시키는 이점을 가진다. 그러나 기관(321)의 구성 원소가 전술한 재료들에 한정되는 것은 아니다.

[0083] 일 실시예에서, 매트릭스 층(322)은 나노 구조체들에 의하여 형성되며, 상기 나노 구조체는 나노 입자 구조체, 나노선 구조체 및 나노선 상에 나노 입자들이 코팅된 복합 나노 구조체(이하 '복합 나노 구조체') 중 적어도 어느 하나일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서, 매트릭스 층(322)은 TiO_2 함유 나노 입자 구조체, TiO_2 함유 나노선 구조체 및 TiO_2 함유 나노선 상에 TiO_2 나노 입자들이 코팅된 복합 나노 구조체 중 적어도 어느 하나로 형성될 수 있다. 상기 나노 구조체들의 다공성 구조는 피분석 대상 물질들의 이온화 및 탈착을 촉진시켜 분자 크기가 작은 물질의 분석에 적합할 수 있다. 또한, 상기 나노 구조체들은 섬유상, 와이어상, 침상, 막대상, 기둥상, 또는 이들이 조합된 형상을 가질 수 있다.

[0084] 상기 피분석 결정은 환자의 관절액을 추출하여 상기 관절액을 단백질 분해 효소와 반응시켜 상기 관절액 내부의 물질을 분해하고, 상기 분해된 관절액이 미세 여과막을 통하여 여과되면 상기 미세 여과막 상에 남아있는 결정을 용매에 용해시켜 형성된다. 발명의 일 실시예에서, 상기 미세 여과막은 0.1 μm 기공 크기(pore size)의 폴리테트라플루오르에틸렌(polytetrafluoroethylene; PTFE) 멤브레인 필터(membrane filter)가 사용될 수 있다. 이후, 상기 결정이 용해된 결정 용액을 샘플 플레이트 상에서 결정화시킬 수 있다. 이후, 상기 결정 용액이 샘플 플레이트 상에서 결정화되어 피분석 층(323)이 형성된 이후, 상기 말디툼 질량 분석을 하여 상기 MSU 결정의 질량 피크를 검출할 수 있다.

[0085] 일 실시예에서는, 질량 분석용 샘플 플레이트(320)를 이용하여 MSU 결정을 말디툼 질량분석(Matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry; MALDI-TOF MS)에 의해서 정량할 수 있다. 먼저, 전술한 것과 같이 매트릭스 층(322) 상에 피분석 층(323)을 형성한다. 일반적으로 일 실시예에서는, 피분석 물질과 상기 나노 구조체들이 혼합된 용액을 타겟 금속판에 떨어트리거나, 상기 피분석 물질이 들어있는 용액을 매트릭스 층(322)이 형성된 기관(321) 상에 떨어뜨릴 수도 있다. 이후에 상기 피분석 물질 또는 상기 피분석 물질과 상기 나노 구조체들이 혼합된 용액을 건조시켜 피분석 층(323)을 형성한다.

[0086] 일 실시예에서, 상기 TiO_2 함유 나노 입자의 지름은 16 nm 내지 25 nm일 수 있다. 또한, 말디툼 질량 분석에서 이온화 및 탈착에 효과적인 상기 TiO_2 함유 나노 입자의 지름은 시료의 종류, 용액의 성질, 금속의 종류, 나노 구조체의 종류에 따라 달라질 수 있다. 또한, 일 실시예에서, XRD 촬영 결과에 의하면 상기 TiO_2 함유 나노 입자는 루타일(rutile), 아나타제(anatase)의 결정 구조 또는 이들의 혼합된 결정 구조를 가질 수 있다.

[0087] 다른 실시예에서, 상기 함유 TiO_2 나노선은 그물망 구조를 가지고, 상기 그물망 구조의 기공의 평균 크기는 80 nm 내지 300 nm일 수 있으며, 상기 TiO_2 함유 나노선의 지름은 25 nm 내지 35 nm일 수 있다. 또한, 일 실시예에서, 상기 TiO_2 함유 나노선의 XRD 촬영 결과 티타늄(Ti) 피크를 관찰할 수 있고, 루타일(rutile), 아나타제(anatase), 층상(layered)의 결정 구조 또는 이들의 혼합된 결정 구조를 가질 수 있으며, 바람직하게는, 아나타제(anatase) 결정 구조를 가질 수 있다. 말디툼 질량 분석에서 샘플 플레이트(100)의 광촉매 작용은 전자-정공(hole)의 재결합 비율에 따라 달라지는데, 상기 재결합 비율은 계면에서의 전하 분리와 트래핑(trapping)의 영

향을 받는다. 상기 TiO_2 함유 나노 입자 및 상기 TiO_2 함유 나노선은 다양한 결정 구조를 가지며, 상기 다양한 결정 구조들의 계면 덕분에 상기 전자-정공의 재결합 비율이 낮아짐으로써 샘플 플레이트(320)의 효율적인 광촉매 작용을 기대할 수 있다.

[0088] 또 다른 실시예에서, 상기 복합 나노 구조체는 상기 TiO_2 함유 나노선 상에 상기 TiO_2 함유 나노 입자들이 코팅되어 형성될 수 있다. 상기 복합 나노 구조체는 상기 피분석 물질과 접촉하는 면적이 넓은 이점을 가진다. 또한, 상기 TiO_2 나노 입자들은 상기 TiO_2 함유 나노선 상에 고르게 분포하거나 혹은 뭉침(aggregation)이 있을 수 있고, 상기 뭉침 현상은 상기 TiO_2 함유 나노 입자들의 크기나 농도에 따라 달라지며, 최적의 질량 피크를 얻기 위하여 상기 나노 입자들의 크기나 농도가 조절될 수 있다.

[0089] 본 발명의 실시예에 따르면, 통풍 치료용 키트(300)는 통풍 진단 프로브(310) 또는 질량 분석용 샘플 플레이트(320)를 이용하여 선결적으로 환자의 관절액 내의 MSU 결정을 정량할 수 있다. 따라서, 간단한 방법으로 MSU 결정의 존재 여부 및/또는 양을 측정하고, 상기 MSU 결정의 양에 맞는 용량 또는 농도의 통풍 치료용 약학적 조성물을 주입할 수 있다. 또한, 통풍 진단 프로브(310) 또는 질량 분석용 샘플 플레이트(320)를 이용하여 상기 MSU 결정을 정량하는 경우, 극소량의 관절액만을 이용하여 정량이 가능하여 환자에게 부담이 되지 않는 선결적인 진단이 가능할 수 있다.

[0090] 일 실시예에서, 통풍 치료용 약학적 조성물 키트는 스마트 키트(smart kit)일 수 있다. 예를 들면, 통풍 치료용 약학적 조성물(100, 200)을 MSU 결정이 존재하는 관절에 삽입 가능한 임플란트 디바이스일 수 있다. 또는, 통풍 치료용 약학적 조성물(100, 200)을 상기 관절 내에 주입할 수 있는 마이크로 니들을 이용한 패치일 수 있다. 예를 들어, 환자의 관절에 나사식으로 고정되고, 통풍 치료용 약학적 조성물(100, 200)을 소정의 속도로 상기 관절 주변에 확산시킬 수 있는 약물 전달 시스템이 이용될 수 있다. 또는, 마이크로 단위의 니들에 통풍 치료용 약학적 조성물(100, 200)을 미리 채워놓고, 반발력에 의하여 배출하는 장치일 수 있고, 다양한 형태의 주입 도구를 사용하는 약물 패치일 수 있다. 상기 스마트 키트는 외부에서 무선 통신을 이용하여 통풍 치료용 약학적 조성물의 방출량을 조절하거나, 시간 당 소정 양이 방출되도록 소정의 방출 비율을 설정할 수 있다. 본 발명의 실시예에 따르면, 통풍 발작이 주기적으로 발생하는 만성 통풍 환자의 경우에 상기 스마트 키트를 인체에 적용함으로써, 주기적으로 통풍 치료용 약학적 조성물의 주입을 받지 않더라도 지속적인 MSU 결정의 용해가 가능할 수 있다.

[0091] 이상에서 설명한 본 발명이 전술한 실시예 및 첨부된 도면에 한정되지 않으며, 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 여러가지 치환, 변형 및 변경이 가능하다는 것은, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 명백할 것이다.

[0092] 이하에서, 본 발명의 실시예들은 본 발명의 이상적인 실시예들(및 중간 구조들)을 개략적으로 도시하는 단면도들을 참조하여 설명될 것이다. 이들 도면들에 있어서, 예를 들면, 부재들의 크기와 형상은 설명의 편의와 명확성을 위하여 과장될 수 있으며, 실제 구현시, 도시된 형상의 변형들이 예상될 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시예는 본 명세서에 도시된 영역의 특정 형상에 제한된 것으로 해석되어서는 아니 된다. 또한, 도면의 부재들의 참조 부호는 도면 전체에 걸쳐 동일한 부재를 지칭한다.

부호의 설명

[0093] 10: 타겟 MSU 결정
100: 통풍 치료용 약학적 조성물
110: 프로브
120: 제 1 효소
130: 링커
140: 생분해성 지지체
150: 제 2 효소
200: 통풍 치료용 약학적 조성물
210: 지지체

300: 통풍 치료용 키트

310: 통풍 진단 프로브

ES1: 1차 발현 기질

LS: 표지 물질

ES2: 2차 발현 기질

320: 질량 분석용 샘플 플레이트

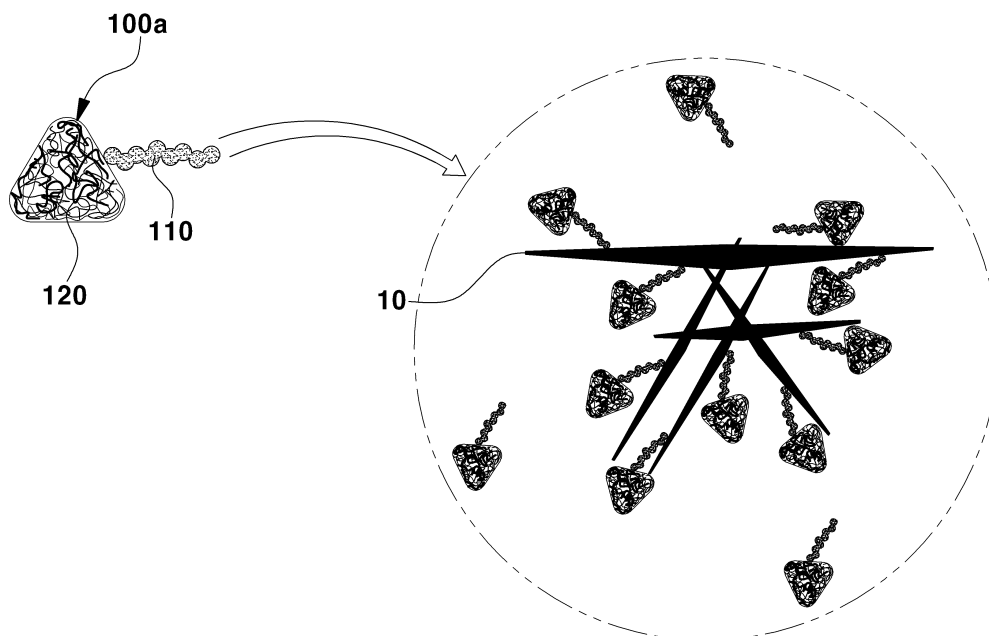
321: 기관

322: 매트릭스 층

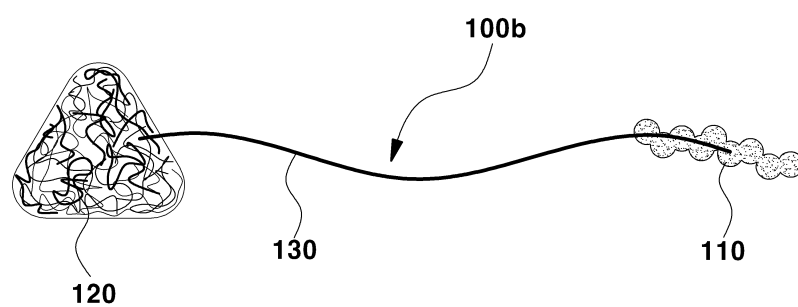
323: 피분석 층

도면

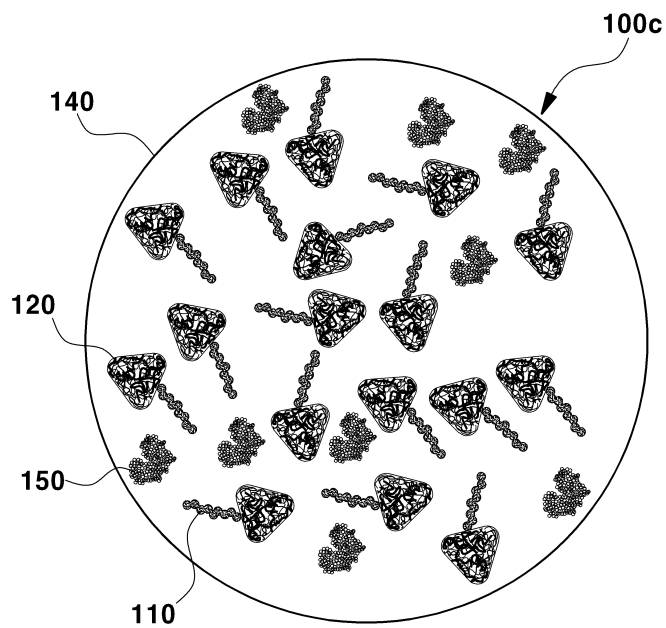
도면1



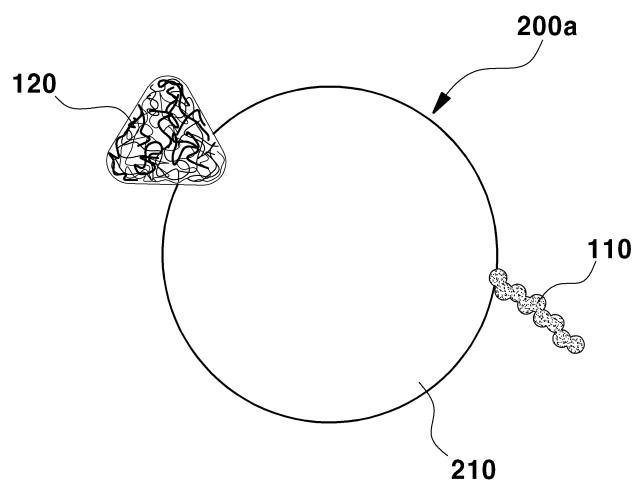
도면2



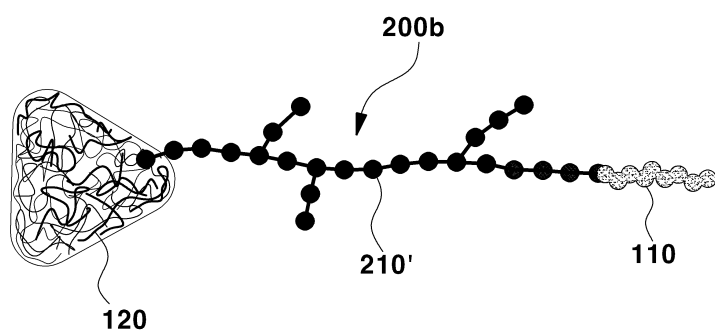
도면3



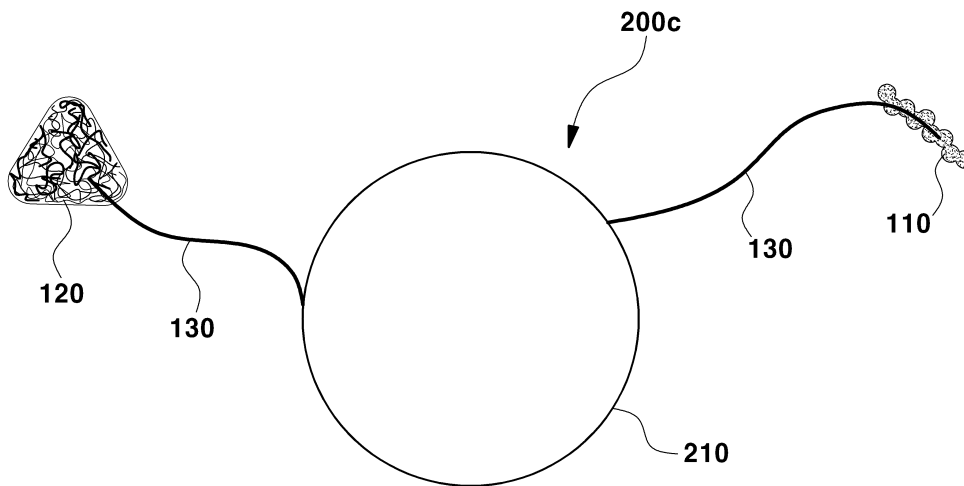
도면4a



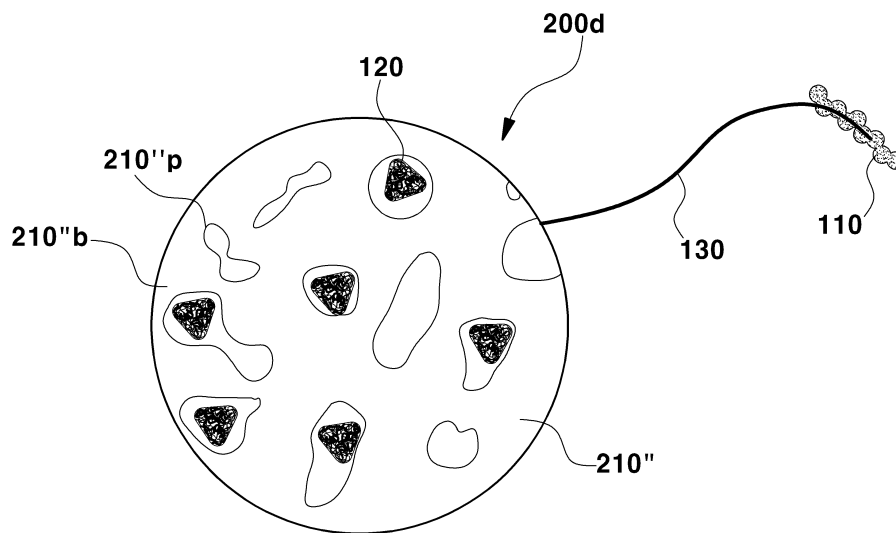
도면4b



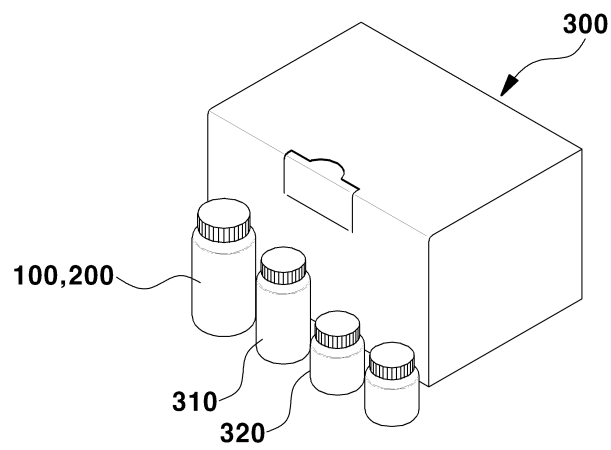
도면4c



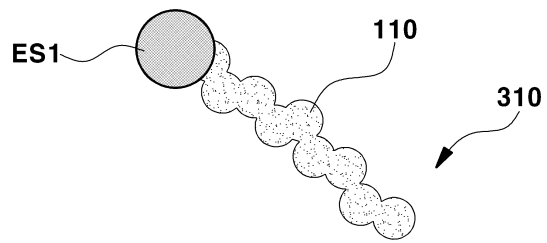
도면4d



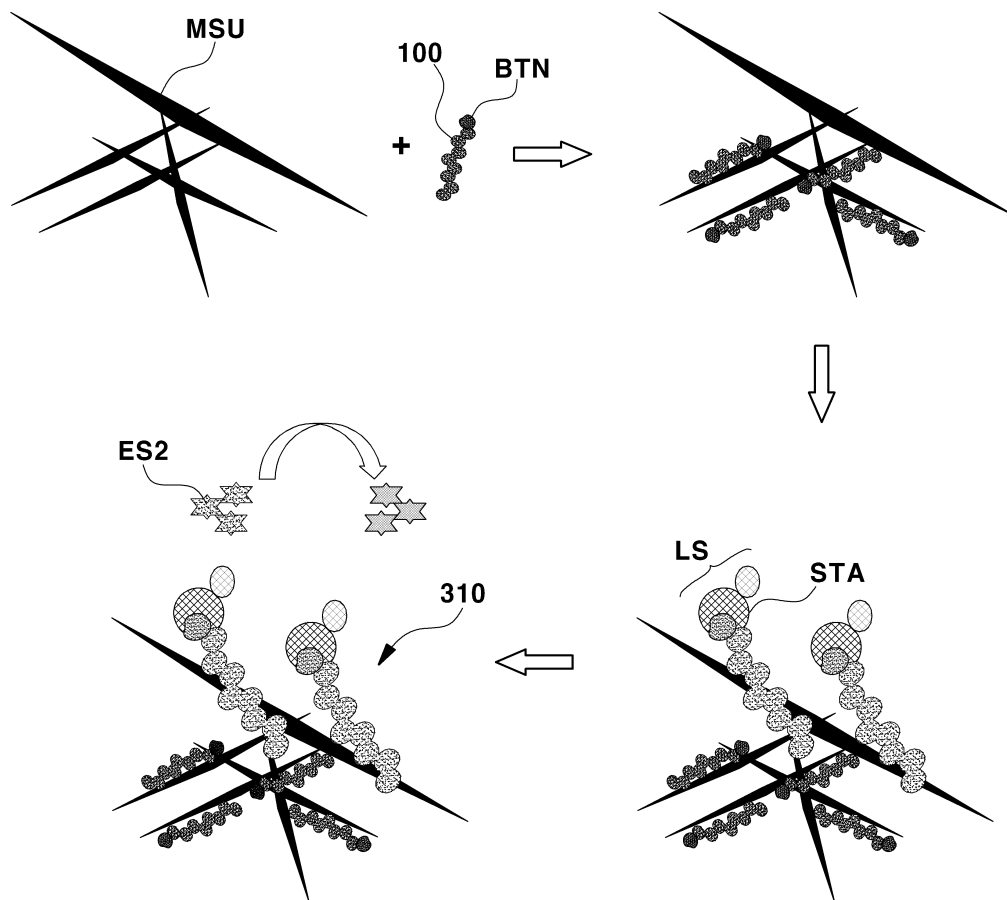
도면5



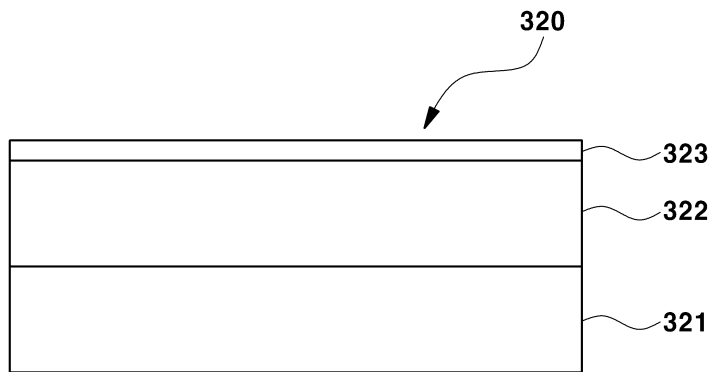
도면6a



도면6b



도면7



서열 목록

<110> INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION YONSEI UNIV

<120> Pharmaceutical composition and kit for treating gout

<130> DP-2019-0670

<160> 5

<170> KoPatent In 3.0

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide 1

<400> 1

Ala Arg Gly Val Asn Pro Gly Ile Met Gly Arg Asp Tyr Trp Gly

1 5 10 15

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide 2

<400> 2

Ala Arg Tyr Ala Gly Ser Leu Glu Ser Gly Ala Asp Asp Trp Gly

1 5 10 15

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide 3

<400> 3

Ala Arg Cys Glu Ser Gly Arg Pro Gly Ser Val Asp Phe Trp Gly

1 5 10 15

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide 4

<400> 4

Ala Arg Cys Leu Glu Leu Leu Gly Arg Lys Ile Asp Phe Trp Gly

1 5 10 15

<210> 5

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide 5

<400> 5

Ala Arg Cys Leu Glu Leu Leu Gly Arg Lys Ile Asp Phe Trp Gly

1 5 10 15